

УДК 618.146-006.6-036-085.849:615.065

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.4.189603>

**М.В. Красносельський,
Ф.В. Гладких,
Г.В. Кулініч,
В.С. Севастьянова ***

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИЙ ПОРТРЕТ ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ З ПІЗНИМИ РАДІАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України»

вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна *

майдан Свободи, 4, Харків, 61022, Україна

Grigoriev Institute for medical Radiology NAMS of Ukraine

Pushkinska str., 82, Kharkiv, 61024, Ukraine

V.N. Karazin Kharkiv National University *

Svobody Sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

e-mail: kulinich.galina@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 4. С. 121-133

Cited: Medicni perspektivi. 2019;24(4):121-133

Ключові слова: рак шийки матки, променева терапія, пізні променеві ускладнення, променевий цистит, променевий ректум

Ключевые слова: рак шейки матки, лучевая терапия, поздние лучевые осложнения, лучевой цистит, лучевой ректум

Key words: cervical cancer, radiation therapy, late radiological complications, radiation cystitis, radiation rectum

Реферат. Клинико-лабораторный портрет больных раком шейки матки с поздними радиационными осложнениями лучевой терапии. Красносельский Н.В., Гладких Ф.В., Кулинич Г.В., Севастьянова В.С. По данным Национального канцер-реестра Украины, рак шейки матки (РШМ) занимает второе место среди онкологических заболеваний женщин репродуктивного возраста и первое место (14,1% всех случаев) в структуре смертности от злокачественных новообразований женщин в возрасте 18-29 лет, а совокупно от указанной патологии в Украине ежегодно умирает почти 1,7 тыс. женщин. Ведущую роль среди методов лечения данной патологии играет лучевая терапия. В свою очередь, увеличение срока выживаемости после проведенного курса комбинированного лечения вызывает рост абсолютного числа больных с неблагоприятными последствиями лечения, в частности поздними лучевыми осложнениями (ПЛО). Проведен ретроспективный анализ 254 историй болезней пациенток со злокачественными новообразованиями шейки матки (127 пациенток с ПЛО и 127 пациенток без ПЛО). В зависимости от характера генеза ПЛО установлено, что у 95,3% пациенток имели место воспалительные изменения (атрофический лучевой цистит, лучевой ректум, лучевой энтероколит, лучевой ретросигмоидит и др.), в 32,3% – ПЛО фибротического генеза (внутрибрюшной лучевой фиброз, стеноз мочеточников, фиброз кожи и подкожной клетчатки полей облучения и др.), в 25,2% – дегенеративные ПЛО (лучевые язвы, свищи и др.) и в 30,7% – гематологические ПЛО. Проведенный сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациенток до и после лучевой терапии по поводу РШМ показал, что в качестве прогностических факторов развития ПЛО заслуживают внимания повышение показателей гематокрита и фибриногена. Также установлено, что наличие лабораторных признаков цитолитического синдрома (повышение уровня АсАТ, мочевины и общего белка) у пациенток, больных РШМ, перед проведением ПТ может быть предпосылкой формирования ПЛО. Кроме того, показано, что наличие сопутствующихотяажаяющих заболеваний эндокринной системы, системы крови, костно-мышечной системы, нервной системы и органов пищеварения статистически достоверно ($p < 0,05$) повышает риск возникновения ПЛО у больных РШМ, в 20,2; 7,0; 2,3; 1,8 и 1,6 раза соответственно.

Abstract. Clinical-laboratory portrait of patients with cervical cancer with late radiation toxicity due to radiation therapy. Krasnoselskyi M.V., Hladkykh F.V., Kulinich H.V., Sevastianova V.S. According to the National Cancer Registry of Ukraine, cervical cancer ranks second among cancer morbidity, in women of reproductive age and the first place (14.1% of all cases) in the mortality from malignant neoplasms in women aged 18-29, and in aggregate almost 1.7 thousand women die from this pathology in Ukraine annually. Radiation therapy plays a leading

role in the treatment of this pathology. In turn, an increase in the survival rate after the course of combined treatment leads to an increase in the absolute number of patients with adverse effects of treatment, in particular, late radiation toxicity (LRT). A retrospective analysis of 254 case histories of patients with malignant cervical neoplasms (127 patients with late radiation toxicity and 127 patients without late radiation toxicity) was conducted. Depending on the nature of the genesis of the late radiation toxicity, it has been found that inflammatory changes occur in 95.3% of patients (atrophic cystitis, radiation recticite, radial enterocolitis, radiation retropsychoiditis, etc.); in 32.3% – late radiation toxicity of fibrotic genesis (intrapulmonary radiation, ureter stenosis, fibrosis of the skin and subcutaneous tissue of the irradiation fields, etc.); in 25.2% – degenerative late radiation toxicity (radial ulcers, fistulas, etc.) and 30.7% – hematologic late radiation toxicity. The comparative analysis of clinical and laboratory parameters of patients before and after radiotherapy with regard to cervical cancer has shown that prognostic factors of late radiation toxicity such as increase in hematocrit and fibrinogen indices deserve attention. It has also been established that the presence of laboratory signs of a cytolytic syndrome (increased levels of aspartate aminotransferase, urea and total protein) in patients with cervical cancer prior to radiation therapy can be a prerequisite for the formation of late radiation toxicity. In addition, it has been shown that the presence of concomitant aggravating diseases of the endocrine system, blood system, musculoskeletal system, nervous system and digestive system is statistically significantly ($p < 0,05$) increases the risk of LRT in patients with cervical cancer by 20,2; 7,0; 2,3; 1,8 and 1,6 times respectively.

Зростання захворюваності населення на злоякісні пухлини, яка останніми десятиріччями досягла частоти 340 випадків на 100 тис. населення з приростом за окремими нозологічними формами від 2,0% до 30,0%, зумовлює необхідність пошуку нових та вдосконалення існуючих підходів до лікування пацієнтів онкологічного профілю. Променева терапія (ПТ) відіграє провідну роль серед методів лікування зазначеної патології. Ефективна ПТ передбачає використання досить високих доз опромінення, що саме й зумовлює успіх комплексного лікування, зокрема збільшення контингенту пацієнтів з виживаністю п'ять і більше років. Своєю чергою, збільшення терміну виживаності після проведеного курсу комбінованого лікування зумовлює зростання абсолютного числа хворих із несприятливими наслідками лікування, зокрема пізніми променевими ускладненнями.

Стан репродуктивного здоров'я жіночого населення є визначальним критерієм здоров'я нації. Зважаючи, що в Україні онкологічна патологія посідає друге місце в структурі причин смерті та п'яте в структурі захворюваності, не втрачає актуальності вдосконалення діагностичних та лікувальних підходів у хворих з новоутвореннями [1, 14]. За даними Національного канцер-реєстру України (НКРУ), рак шийки матки (РШМ) посідає друге місце серед онкологічних захворювань жінок репродуктивного віку та перше місце (14,1% всіх випадків) у структурі смертності від злоякісних новоутворень жінок у віці 18-29 років, а сукупно від зазначеної патології в Україні щорічно помирає майже 1,7 тис. жінок [3, 8].

Вибір тактики лікування при РШМ визначається рядом чинників: стадією захворювання, ступенем розповсюдженості пухлинного проце-

су, глибиною інвазії в підлеглі тканини, морфологічним варіантом пухлини, віком та загальносоматичним станом пацієнта. Сучасними стандартами лікування хворих на РШМ є хірургічний (конусоподібне висічення шийки матки, екстирпація матки, радикальна гістеректомія за Вертгеймом, мультиорганні оперативні втручання в об'ємі передньої, задньої або тотальної екзентерації тазу та ін.), променевий (дистанційна ПТ, внутрішньопорожнинна ПТ, внутрішньотканинна ПТ та ін.) та хіміотерапевтичний (похідні платини, 5-фторурацилу, блеоміцину, циклофосфану та ін.) [5, 11].

У променевому лікуванні РШМ набула поширеності поєднана дистанційна та внутрішньопорожнинна конформна ПТ з можливістю формування поля, адаптованого під форму й локалізацію необхідної зони опромінення. За даними літератури [2, 7], внутрішньопорожнинна ПТ зазвичай проводиться разовими осередками дози (РОД) 10 Гр 1 раз/тиждень (р./тиж.) по 4-5 фракцій або 7 Гр 1-2 р./тиж. по 6-7 фракцій. Дистанційну ПТ проводять РОД 3 Гр по 7-10 фракцій впродовж 2-3 тижнів або РОД 5 Гр 2 р./тиж. по 8-10 фракцій та ін., які забезпечують найнижчий відсоток радіаційних ускладнень. Зазначене фракціонування забезпечує досягнення сумарних осередкових доз (СОД) у ділянці первинного пухлинного вогнища в парацервікальному трикутнику (точка А) 70-75 Гр та в латеральних відділах параметрію та навколоматкових лімфатичних вузлів (точка В за Манчестерською системою) – 40-55 Гр [2, 7].

У свою чергу, широке використання ПТ у лікуванні РШМ поряд із підвищенням ефективності лікування неминує призводить до зростання ймовірності виникнення ранніх та/або

ППУ, що висуває перед нами завдання детального вивчення зазначеної проблеми.

Пізні променеві ускладнення (ППУ) – це патологічні зміни органів та тканин, які виникають під дією іонізуючого опромінення та проявляються не раніше, ніж через 3 міс. після закінчення лікування, мають незворотній характер, потребують спеціального лікування та, як правило, набувають хронічного перебігу [7, 9]. Частота ППУ становить 5-10%, проте деякі автори вказують їх частоту на рівні 40-50%, що пов'язано із відсутністю уніфікованих критеріїв оцінки ускладнень ПТ [6, 9, 12].

Слід зазначити, що за даними НКРУ, 22,0% пацієнток серед тих, кому був встановлений діагноз РШМ, не були охоплені лікуванням. Привертають увагу й дані Парій В.Д. та співав. (2019 р.), що середня вартість лікування одного випадку РШМ в частині прямих затрат становить 110 тис. грн [8]. Наведені вище дані вказують на актуальність оптимізації спеціалізованого лікування хворих на РШМ, зокрема мінімізацію частоти ППУ, спрямовану на покращення якості життя та збереження фертильної функції жінок репродуктивного віку після завершення радикального лікування.

Мета роботи – провести порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників пацієнток з пізніми радіаційними ускладненнями та без ППУ після променевого лікування з приводу РШМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою вивчення особливостей та відмінностей розвитку ППУ проведено ретроспективний аналіз 254 історій хвороби (ІХ) пацієнток зі злоякісними новоутвореннями шийки матки, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» за період 1994-2018 рр., лікувальна тактика в яких включала проведення ПТ. Сформовано дві групи пацієнтів: основна (127 осіб) – хворі з ППУ та контрольна (127 осіб) – хворі без ППУ. Відбір пацієнтів проведено відповідно до критеріїв включення та критеріїв виключення. Набір пацієнтів контрольної групи проведено в еквівалентній до основної групи кількості.

Дослідження проведено відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.), рекомендацій Комітету з

біоетики при Президії НАМН України (2002 р.) та погоджено Комітетом з питань біоетики та деонтології ДУ «ІМР ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (протокол № 1 від 22 січня 2019 р.).

Задля комплексного аналізу клінічних та інструментальних даних ІХ створено стандартизовану цифрову інформаційну базу. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W – критерію Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk test). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників проводили статистичний аналіз з використанням параметричного t -критерію Стюдента у випадках нормального розподілу, непараметричний ранговий U – критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney) – за його відсутності, кутове перетворення Фішера – при обліку результатів в альтернативній формі. Кількісна оцінка факторів ризику розвитку ППУ проведена із розрахунком значень відносного ризику (risk ratio) та відношення шансів (odds ratio). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Цифрові дані в разі нормального розподілу величин наведені у вигляді " $M \pm m$ " ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал (Confidence interval – CI). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді Me [LQ ; UQ], де Me – медіана, [LQ ; UQ] – верхня межа нижнього (першого) квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квартиля (upper quartile – UQ) [10, 15].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток, хворих на РШМ з розвитком у подальшому ППУ, становив 58 [52; 64] років (рис. 1) та відповідає віковій структурі захворюваності на зазначену патологію [3].

Аналіз розподілу пацієнток за стадіями злоякісного процесу показав (табл. 1), що у переважної більшості ($p < 0,01$) пацієнток основної групи було діагностовано II стадію (53,5 %). Серед пацієнток контрольної групи в 46,9 % пацієнток виявлено I-II стадії та в 36,2 % – РШМ III стадії.

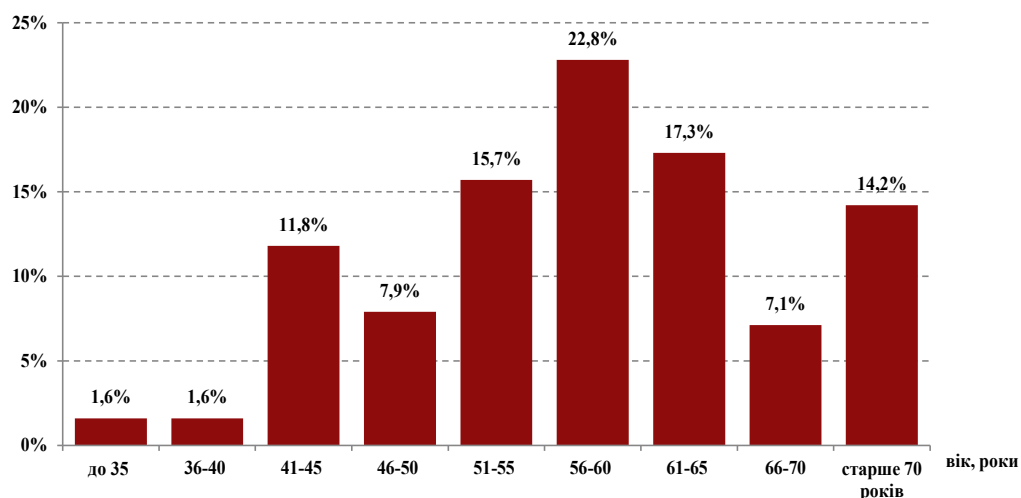


Рис. 1. Віковий розподіл пацієнок, хворих на рак шийки матки з пізніми радіаційними ускладненнями променевої терапії, n=127

За гістологічним типом у пацієнок обох груп переважав ($p < 0,05$) плоскоклітинний неороговівуючий рак. Зазначена морфологічна будова новоутворення шийки матки встановлена в 67,8% хворих основної групи та 49,6% хворих контрольної групи (рис. 2).

Ранні променеві ускладнення в анамнезі виявлені в 79 пацієнок ($62,2 \pm 0,44\%$) основної групи та у 80 пацієнок ($64,0\%$) контрольної

групи, що вказує на відсутність зв'язку між формуванням ранніх та пізніх ускладнень ПТ при РШМ.

Нами встановлено, що ППУ після променевого лікування РШМ у переважній більшості пацієнок ($65,0\%$) діагностувались впродовж перших двох років (3-24 місяці) після ПТ (рис. 3).

Таблиця 1

Розподіл пацієнок, хворих на РШМ, за стадіями процесу згідно з класифікацією FIGO-TNM¹, n=254

| Стадія процесу | Основна група (пацієнти з ППУ, n=127), абс. (%) | Контрольна група (пацієнти без ППУ, n=127), абс. (%) | Рівень статистичної вірогідності ² |
|---|---|--|--|
| Стадія I (T ₁ N ₀ M ₀) | 23 (18,2) | 30 (23,6) | p>0,05 |
| Стадія II (T ₂ N ₀ M ₀) | 68 (53,5) | 46 (22,8) | p<0,01 |
| Стадія III (T ₃ N ₀₋₁ M ₀) | 34 (26,8) | 44 (36,2) | p>0,05 |
| Стадія VI (T ₄ N ₀₋₁ M ₀₋₁) | 2 (1,6) | 7 (5,5) | p≤0,05 |

Примітки: ¹ – міжнародна класифікація злоякісних новоутворень TNM, 7-е видання, 2009 р., в поєднанні з класифікацією Міжнародної організації акушерів-гінекологів FIGO, перегляд 2009 р., ² – значення за точним критерієм кутового перетворення Фішера.

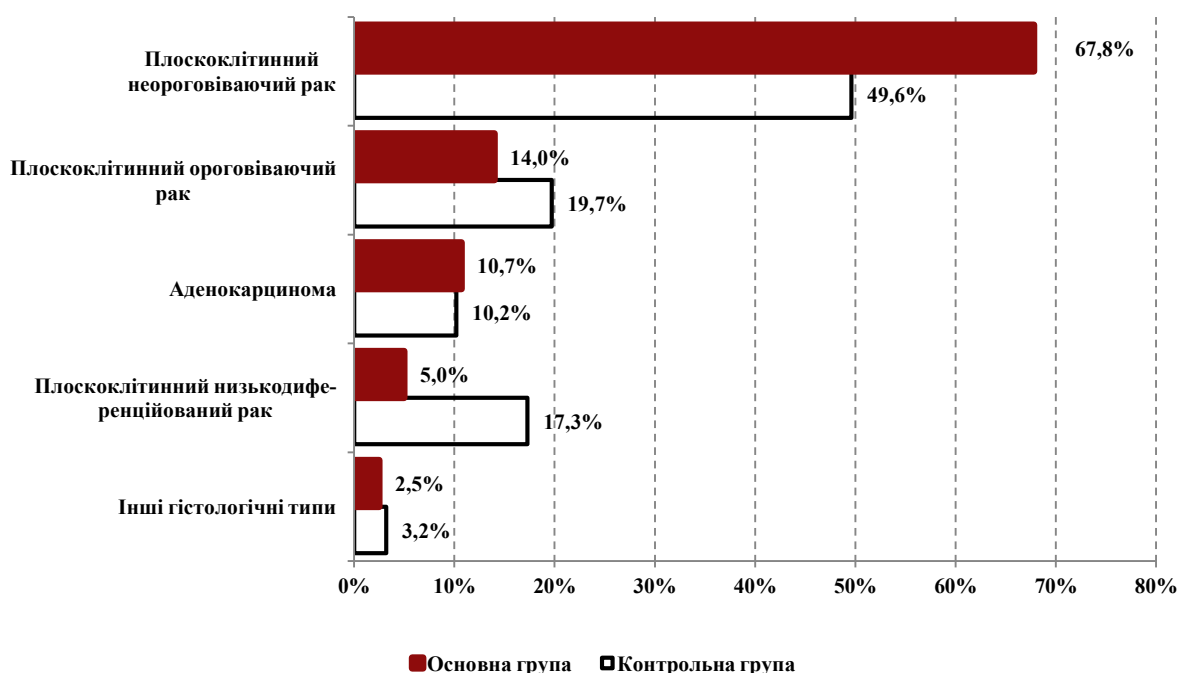


Рис. 2. Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, за гістологічним типом новоутворення шийки матки, n=254

Залежно від характеру генезу пізніх ПУ, було встановлено, що в 121 особи (95,3%) мали місце запальні ППУ (атрофічний променевий цистит, променевий ректит, променевий ентероколіт, променевий ретросигмоїдит та ін.); у 41 особи (32,3%) – ППУ фібротичного генезу (внутріш-

ньотазовий променевий фіброз, стеноз сечоводів, фіброз шкіри та підшкірної клітковини полів опромінення та ін.); у 32 осіб (25,2%) – дегенеративні ППУ (променеві виразки, нориці та ін.) та у 39 осіб (30,7%) – гематологічні ППУ.

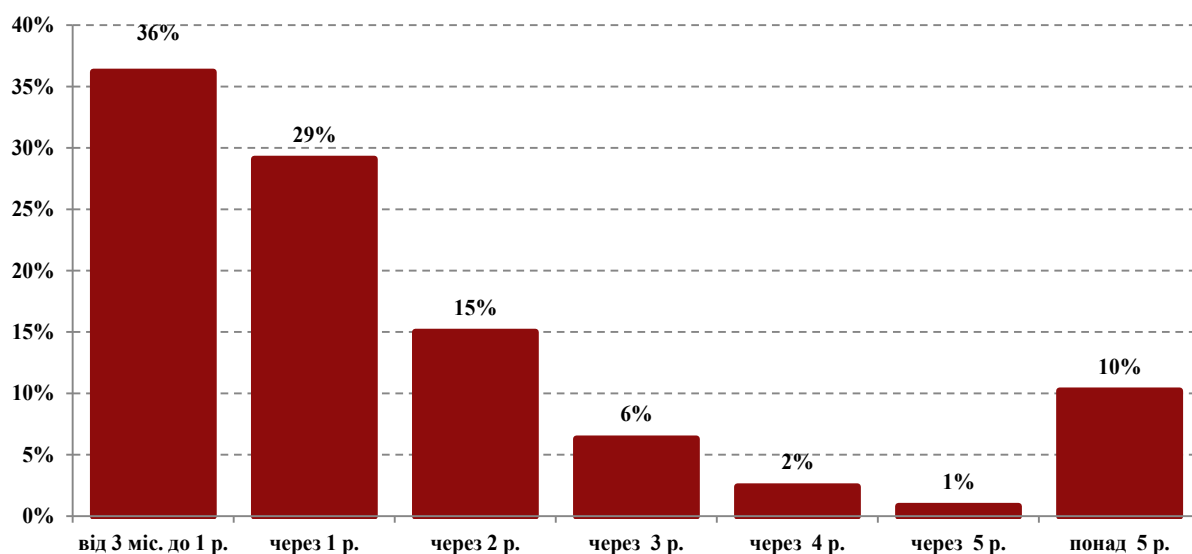


Рис. 3. Розподіл пацієток, хворих на рак шийки матки, за строком виникнення пізніх радіаційних ускладнень променевої терапії, n=127

Масово-зростові коефіцієнти (індекс маси тіла (ІМТ)) пацієнок основної та контрольної групи не мав суттєвих відмінностей, переважна більшість хворих мали нормальну вагу тіла (52,0% та 44,9% відповідно). Надмірна вага та

ожиріння I-III ступенів відмічені в 33,8% пацієнок з ППУ та в 41,0% пацієнок без ППУ, що вказує на відсутність вірогідної прогностичної значущості ожиріння як фактора розвитку ППУ у хворих на РШМ (рис. 4).

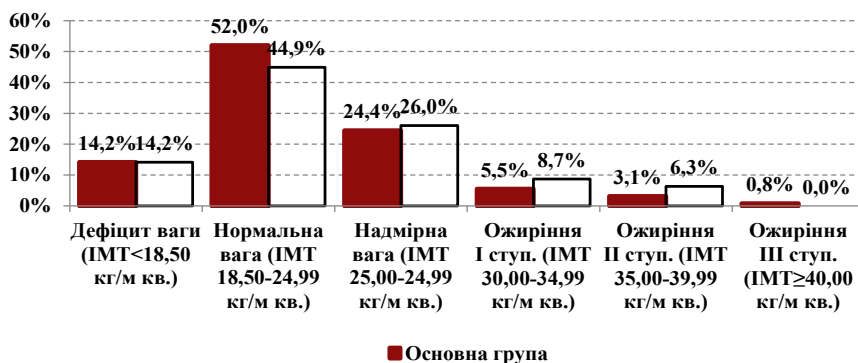


Рис. 4. Розподіл пацієнок, хворих на рак шийки матки, за масово-зростовими показниками, n=254

Аналізуючи розподіл пацієнок за видом проведеного спеціального лікування (рис. 5), нами встановлено, що ППУ частіше розвивались у хворих на РШМ, яким у складі комплексного лікування проводилась хіміотерапія (31 особа –

24,6%) або поєднання ДПТ і ВППТ із виконанням оперативного втручання (14 осіб – 11,1%). Це узгоджується з даними літератури, що хіміотерапія може виступати фактором ризику виникнення ППУ у хворих на РШМ [4].

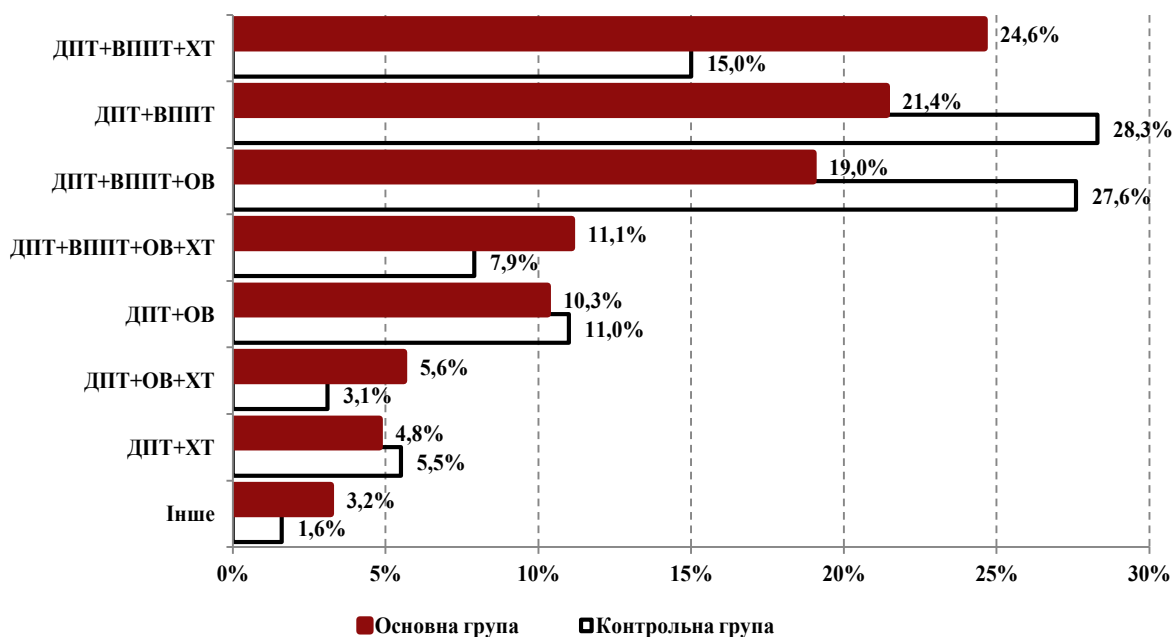


Рис. 5. Розподіл пацієнок, хворих на рак шийки матки, за типом проведеного лікування, n=254 (примітка: ДПТ – дистанційна променева терапія, ВППТ – внутрішньопорожнинна променева терапія, ОВ – оперативне втручання, ХТ – хіміотерапія)

Оцінка розподілу пацієнтів за наявною супутньою патологією (рис. 6) показала, що ППУ при РШМ статистично вірогідно ($p \leq 0,05$) частіше формуються на тлі захворювань органів травлення (78 осіб – 61,4%), при захворюваннях нервової системи (60 осіб – 47,2%), хворобах кістково-м'язової системи та сполучної тканини

(39 осіб – 39,7%), хворобах системи крові (28 осіб – 22,0%) та на тлі захворювань ендокринної системи (20 осіб – 15,7%). Виявлені особливості відповідають загальновизнаному твердженню, що супутня патологія виступає фактором ризику розвитку ППУ [4].

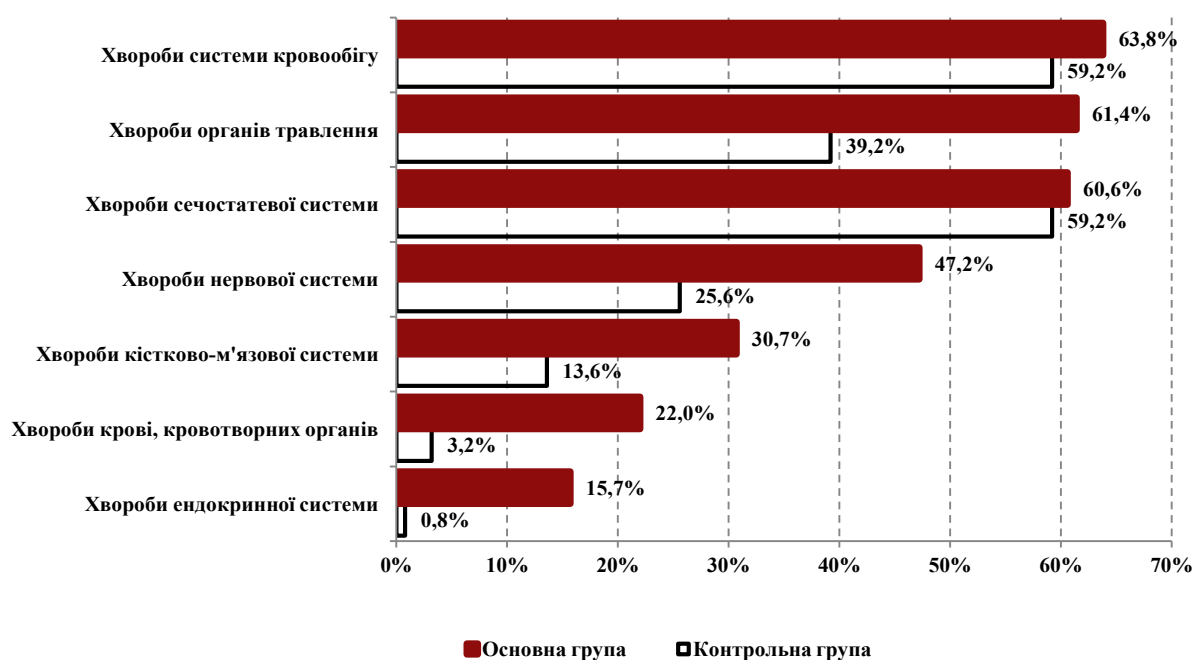


Рис. 6. Частота супутньої патології в пацієнток, хворих на рак шийки матки, $n=254$

Подальший аналіз частоти розвитку ППУ на тлі супутньої патології показав (табл. 2), що хвороби ендокринної системи в 20,2 (95% ДІ: 2,8-148,0) рази статистично вірогідно ($p < 0,05$) збільшують частоту зустрічності ППУ, а шанси розвитку ППУ у 23,8 рази вищі, ніж у пацієнток, хворих на РШ без супутньої ендокринної патології. Також нами встановлено, що шанси розвитку ППУ на тлі захворювань крові та кровотворних органів є вищими у 8,7 (95% ДІ: 2,95-25,62) рази ($p < 0,05$), а на тлі захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини – у 2,9 (95% ДІ: 1,52-5,41) рази ($p < 0,05$), на тлі хвороб нервової системи – у 2,7 (95% ДІ: 1,56-4,52) рази ($p < 0,05$). Інші супутні захворювання викликали збільшення шансів розвитку ПУ не більше, ніж у 2 рази.

Крім того встановлено, що ураження супутньою патологією 4 і більше систем статистично вірогідно ($p < 0,05$) частіше зустрічалось у пацієнток основної групи (59 осіб – 45,7%), ніж у пацієнток, хворих на РШМ, контрольної групи (24 особи – 18,9%).

Оцінка гематологічних показників (табл. 3) показала, що в пацієнток, в яких мали місце ППУ (основна група), до проведення ПТ статистично вірогідно був нижче на 7,0% рівень гематокриту ($p < 0,01$) та на 19,1% була нижчою кількість лейкоцитів ($p < 0,01$) відносно показників пацієнток, хворих на РШМ без ППУ, та становила $4,7 [4,0; 6,3] \times 10^9/\text{л}$. Міжгрупові розбіжності з боку інших гематологічних показників до ПТ не перевищували 3,0% ($p > 0,05$).

На тлі проведення ПТ окремі показники мали різноспрямовані зміни (рис. 7), так, кількість тромбоцитів у пацієнтів з ППУ знизилась на 3,2% ($p = 0,3$), у той час як у пацієнтів контрольної групи статистично вірогідно ($p < 0,01$) аналогічний показник зріс на 12,4%; рівень гемоглобіну в пацієнтів основної групи знизився на 5,6% ($p < 0,01$), у той час, як у пацієнтів контрольної групи він зріс на 3,7% ($p = 0,1$) щодо вихідних показників та становив $121,1 \pm 1,65$ (95% ДІ: 117,9-124,4) г/л.

Таблиця 2

Відносний ризик та відношення шансів розвитку пізніх променевих ускладнень у пацієток, хворих на рак шийки матки, на тлі супутньої автології

| Супутня патологія | Відносний ризик, M±m (95% ДІ) | Відношення шансів, M±m (95% ДІ) |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Хвороби системи кровообігу | 1,10±0,10 (0,90-1,33) | 1,26±0,26 (0,76-2,09) |
| Хвороби органів травлення | 1,59±0,13* (1,23-2,06) | 2,53±0,26* (1,53-4,02) |
| Хвороби сечостатевої системи | 1,04±0,10 (0,85-1,28) | 1,10±0,26 (0,67-1,82) |
| Хвороби нервової системи | 1,85±0,18* (1,32-2,67) | 2,66±0,27* (1,56-4,52) |
| Хвороби кістково-м'язової системи | 2,29±0,26* (1,37-3,84) | 2,87±0,32* (1,52-5,41) |
| Хвороби крові, кровотворних органів | 7,00±0,52* (2,53-19,38) | 8,70±0,55* (2,95-25,62) |
| Хвороби ендокринної системи | 20,16±1,02* (2,75-148,0) | 23,75±1,03* (3,13-179,8) |

Примітка. * – статистично вірогідний ($p \leq 0,05$) показник.

Кількість лейкоцитів статистично вірогідно зменшилась у пацієнтів обох груп, проте в пацієнтів з ППУ вона була більше ніж у тричі менше вираженою, ніж у хворих контрольної групи. Так, у пацієток без ППУ кількість лейкоцитів знизилась на 21,4% ($p < 0,001$), у той час,

як на тлі розвитку ППУ зазначений показник знизився лише на 6,4% ($p < 0,05$) та становив $4,4 [3,7; 5,5] \times 10^9/\text{л}$. Встановлене незначне зниження кількості лейкоцитів у пацієнтів з ППУ узгоджується з тим, що в 95,3% пацієток мали місце пізні радіаційні ускладнення запального генезу.

Таблиця 3

Динаміка гематологічних показників жінок на тлі променевої терапії раку шийки матки (M±m, 95% ДІ, Me [LQ;UQ], n=254)

| Досліджуваний показник, одиниці вимірювання | Основна група (пацієнти з ППУ, n=127) | | Контрольна група (пацієнти без ППУ, n=127) | |
|---|--|---|---|---|
| | до ПТ | після ПТ | до ПТ | після ПТ |
| Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$ | 4,1 [3,6; 4,3] | 4,0 [3,6; 4,5] | 4,0 [3,5; 4,4] | 3,8 [3,2; 3,3] * |
| Гемоглобін, г/л | 118,4±1,68 (95% ДІ: 115,1-121,7) | 111,8±1,73# (95% ДІ: 108,4-115,2) | 117,0±1,77 (95% ДІ: 113,5-120,4) | 121,1±1,65* (95% ДІ: 117,9-124,4) |
| Кольоровий показник | 0,89 [0,85; 0,94] | 0,90 [0,87; 0,95] | 0,90 [0,86; 0,93] | 0,90 [0,87; 0,94] |
| Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг | 29,7 [28,4; 31,3] | 30,2 [29,1; 31,5] | 30,0 [28,6; 31,3] | 30,0 [28,7; 31,4] |
| Середній об'єм еритроциту, фл | 90,9 [86,6; 95,1] | 91,0 [88,1; 94,1] | 90,0 [85,1; 93,7] | 90,1 [85,0; 95,4] |
| Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | 220 [182; 267] | 213 [181; 259] | 225 [188; 270] | 197 [177; 242] # |
| Гематокрит, % | 36,9 [33,3; 38,6] | 36,6 [33,6; 40,0] | 34,3 [29,9; 37,9] * | 33,4 [29,5; 36,1] * |
| Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | 4,7 [4,0; 6,3] | 4,4 [3,6; 5,3] # | 5,6 [4,4; 7,6] * | 4,4 [3,7; 5,5] # |
| Швидкість зсідання еритроцитів, мм/год. | 12,0 [7,5; 22,0] | 13,0 [8,0; 23,0] | 12,0 [7,0; 22,0] | 23,5 [12,0; 35,0] ** |

Примітки: 1. * – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів основної групи у відповідні терміни дослідження, 2. # – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів до ПТ.

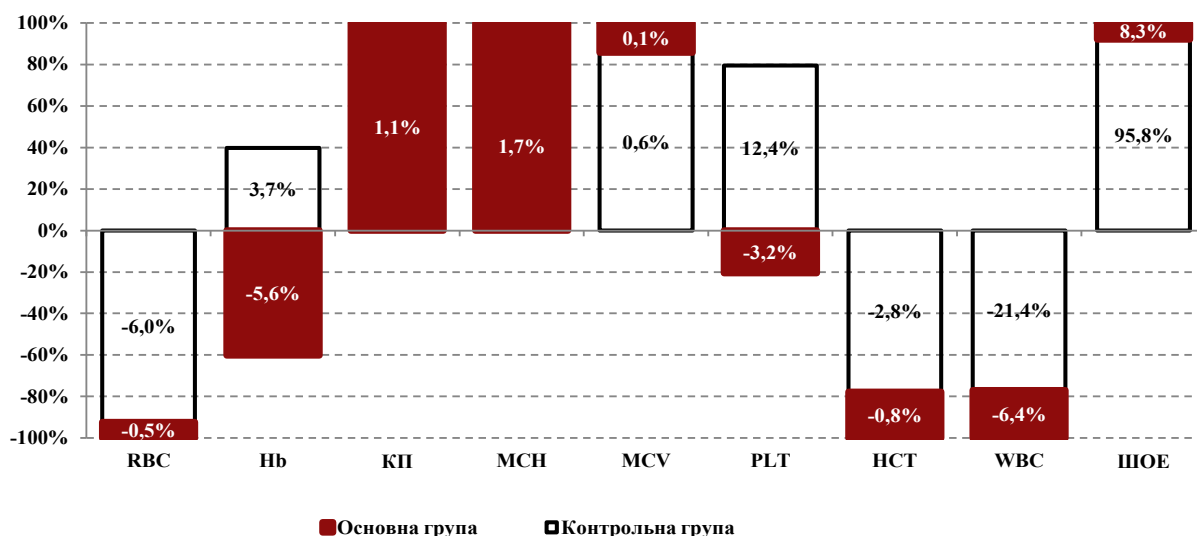


Рис. 7. Динаміка гематологічних показників пацієнток, хворих на рак шийки матки, після променевої терапії, n=254 (примітка: RBC – еритроцити, Hb – еритроцити, КП – кольоровий показник, MCH – середній вміст гемоглобіну, MCV – середній об'єм еритроциту, PLT – тромбоцити, HCT – гематокрит, WBC – лейкоцити)

Оцінка динаміки швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) показала зростання вказаного показника на 95,8% ($p<0,001$) у пацієнтів контрольної групи та в 11,5 рази менше зростання (8,3%, $p=0,2$) у пацієнтів основної групи.

Із числа даних біохімічних досліджень нами встановлено (табл. 4), що в пацієнток основної групи до проведення ПТ мали місце вищі показники загального білка на 4,5% ($p<0,01$) та аспартатамінотрансферази (АсАт) на 17,1%

($p<0,01$) відносно показників пацієнток без ППУ в аналогічні терміни дослідження, що вказує на наявність цитолітичного синдрому ще до початку променевого лікування та може бути прогностичним фактором розвитку ППУ.

Крім того, у пацієнток з ППУ до ПТ відзначались нижчі рівні сечовини на 11,1% ($p<0,05$) та креатиніну на 8,1% ($p=0,09$) щодо показників пацієнток без пізніх ускладнень ПТ.

Таблиця 4

Динаміка біохімічних показників крові жінок на тлі променевої терапії раку шийки матки ($M\pm m$, 95% ДІ, Me [LQ;UQ], n=254)

| Досліджуваний показник, одиниці вимірювання | Основна група (пацієнти з ППУ, n=127) | | Контрольна група (пацієнти без ППУ, n=127) | |
|---|---|---|---|--|
| | до ПТ | після ПТ | до ПТ | після ПТ |
| Загальний білок, г/л | 72,8 \pm 0,74 (95% ДІ: 71,4-74,3) | 71,3 \pm 0,54 (95% ДІ: 70,2-72,3) | 69,6 \pm 0,66* (95% ДІ: 68,3-70,9) | 68,3 \pm 0,67* (95% ДІ: 67,0-69,6) |
| Сечовина, ммоль/л | 4,5 [3,9; 5,6] | 5,5 [4,5; 6,3] # | 5,0 [4,1; 6,2] * | 4,6 [3,7; 5,9] * |
| Креатинін, мкмоль/л | 73,1 [69,5; 83,5] | 76,7 [71,0; 90,0] | 79,0 [70,0; 90,0] | 77,0 [67,3; 87,0] |
| Білірубін, мкмоль/л | 14,1 [11,5; 17,2] | 14,2 [11,2; 17,2] | 14,2 [11,2; 16,5] | 12,9 [10,2; 16,2] ** |
| Глюкоза, мкмоль/л | 5,6 [5,1; 6,1] | 5,5 [5,0; 6,0] | 5,6 [4,9; 6,0] | 5,6 [5,1; 6,1] |
| Аланінамінотрансфераза, мкмоль/год \times л | 17,7 [12,8; 25,4] | 18,0 [12,9; 26,7] | 17,7 [12,3; 23,4] | 17,3 [12,8; 23,9] |
| Аспартатамінотрансфераза, мкмоль/год \times л | 20,0 [16,0; 25,2] | 20,7 [16,7; 26,3] | 18,0 [14,2; 21,5] * | 17,2 [14,9; 24,8] * |

Примітки: 1. * – $p\leq 0,05$ відносно показників пацієнтів основної групи у відповідні терміни дослідження, 2. # – $p\leq 0,05$ відносно показників пацієнтів до ПТ.

Оцінка зміни біохімічних показників у динаміці на тлі ПТ (рис. 8) показала, що в пацієнток основної групи на тлі променевого лікування рівень сечовини зріс на 21,1% ($p<0,001$) та становив 5,5 [4,5; 6,3] ммоль/л, у той час, як у пацієнток без ППУ рівень сечовини після ПТ знизився на 8,0 % ($p=0,07$). Крім

зазначених змін, у пацієнток з ППУ відмічене зростання рівня креатиніну на 4,9% ($p=0,07$), аланінамінотрансферази (АлАТ) на 3,5% ($p=0,2$), а також практично незмінний рівень білірубину (+0,7%) порівняно з його статистично вірогідним ($p=0,02$) зниженням на 9,2% відносно вихідних значень перед ПТ у пацієнток контрольної групи.

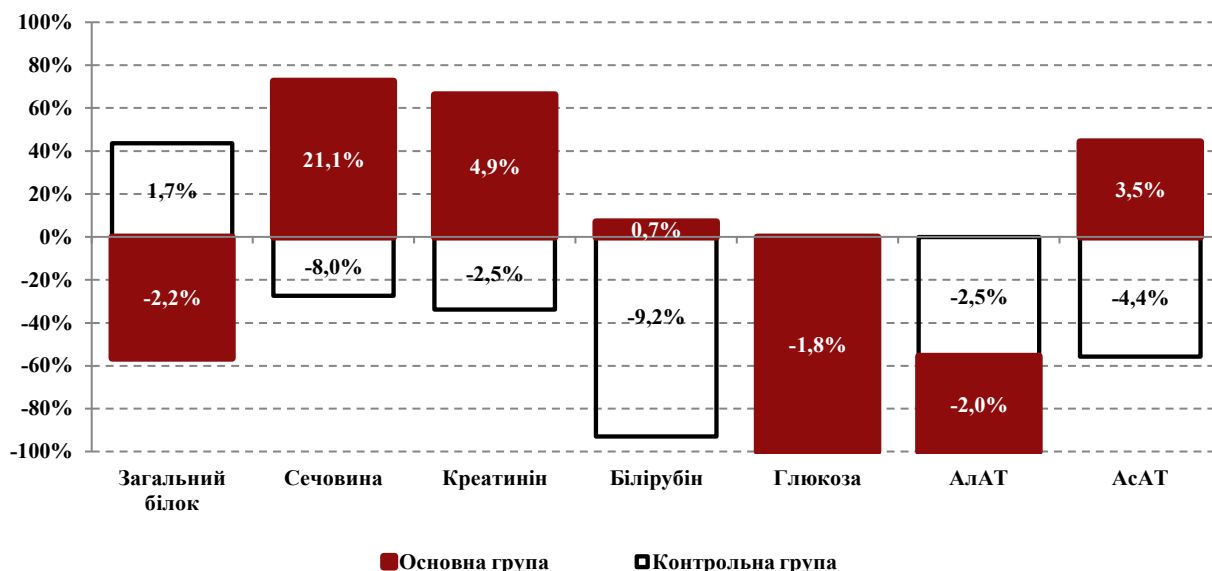


Рис. 8. Динаміка біохімічних показників пацієнток, хворих на рак шийки матки, після променевої терапії, $n=254$

Характеризуючи показники системи згортання крові (табл. 5), варто вказати, що в пацієнток основної групи до проведення ПТ відмічається вищий на 10,8% ($p=0,4$) час згустку, який становив відповідно 8,3 [6,2; 9,8] хв. відносно

показника пацієнток без ППУ (7,4 [6,3; 10,0] хв.), а також нижчий на 6,1% рівень фібриногену (3,3 [2,6; 4,6] г/л ($p=0,08$)). Міжгрупові розбіжності з боку інших показників не перевищували 3,0%.

Таблиця 5

Динаміка показників системи згортання крові жінок на тлі променевої терапії раку шийки матки

| (M±m, 95% ДІ, Me [LQ;UQ], n=254) Досліджуваний показник, одиниці вимірювання | Основна група (пацієнти з ППУ, n=127) | | Контрольна група (пацієнти без ППУ, n=127) | |
|---|--|---------------------|---|----------------------|
| | до ПТ | після ПТ | до ПТ | до ПТ |
| Протромбіновий час, с | 16,0 [14,0; 17,0] | 15,0 [14,0; 16,0] | 16,0 [14,3; 17,8] | 16,6 [15,0; 17,0] * |
| Протромбіновий індекс, ум.од. | 94,1 [88,9; 100,0] | 93,7 [93,1; 100,0] | 95,0 [88,9; 100,0] | 93,1 [86,7; 100,0] # |
| Активований частковий (парціальний) тромбoplastиновий час, с | 36,7 [32,8; 40,0] | 33,0 [28,0; 37,0] # | 35,0 [31,1; 40,0] | 34,0 [30,0; 39,0] |
| Час згустку, хв | 8,3 [6,2; 9,8] | 7,4 [6,2; 9,4] | 7,4 [6,3; 10,0] | 8,2 [5,4; 10,3] |
| Міжнародне нормалізоване відношення, ум. од. | 1,1 [1,0; 1,1] | 1,1 [1,0; 1,1] | 1,1 [1,0; 1,2] | 1,1 [1,0; 1,2] ** |
| Фібриноген, г/л | 3,3 [2,6; 4,6] | 3,4 [2,7; 4,2] | 3,1 [2,4; 3,6] | 4,1 [3,0; 5,2] ** |
| Розчинні фібрин-мономерні комплекси, мг/дл | 3,5 [3,5; 3,5] | 3,5 [3,5; 3,5] | 3,5 [3,5; 3,5] | 4,5 [3,5; 3,5] ** |

Примітки: * – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів основної групи у відповідні терміни дослідження, 2. # – $p \leq 0,05$ відносно показників пацієнтів до ПТ.

Аналіз зміни показників системи згортання крові на тлі ПТ у динаміці показав (рис. 9), що в пацієнток з ППУ статистично вірогідне ($p=0,008$) зниження активованого часткового (парціального) тромбoplastинного часу (АЧТЧ) на 10,0%, у той час, як у пацієнтів контрольної групи вказаний показник знизився лише на 2,9% ($p=0,2$).

Привертають увагу незначні зміни з боку показників рівня фібриногену (+3,5%, $p=0,05$) та концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів у пацієнток основної групи, у той час, як у хворих контрольної групи зазначені показники статистично вірогідно ($p<0,01$) зросли відповідно на 32,5% та 27,1%.

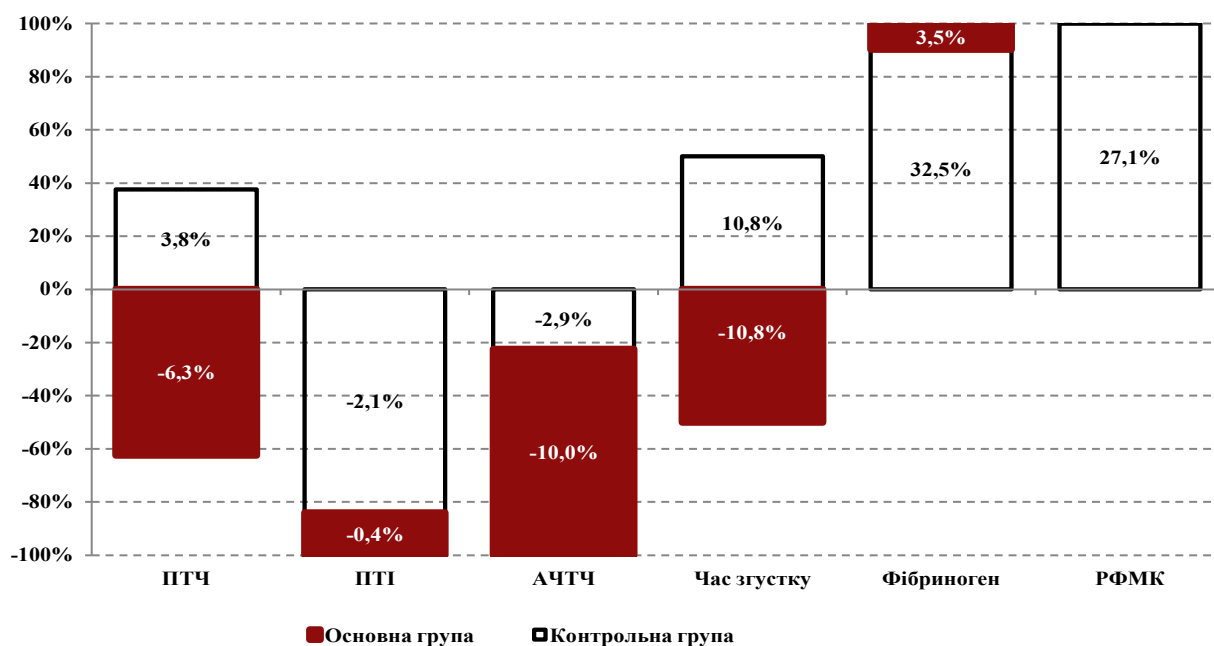


Рис. 9. Динаміка показників системи згортання крові пацієнток, хворих на рак шийки матки, після променевої терапії, $n=254$

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження показало, що в якості прогностичних факторів з боку загальноклінічних лабораторних показників у пацієнток, хворих на рак шийки матки, заслуговують уваги підвищення показників гематокриту та фібриногену перед проведенням променевої терапії.

2. Наявність лабораторних ознак цитолітичного синдрому (підвищення рівнів аспаратамінотрансферази, сечовини та загального білка) у пацієнтів, хворих на рак шийки матки, перед проведенням променевої терапії виступає передумовою формування пізніх променевих ускладнень.

3. Наявність супутніх обтяжуючих захворювань ендокринної системи, системи крові, кістково-м'язової системи, нервової системи та

системи органів травлення статистично вірогідно ($p<0,05$) підвищує ризик виникнення пізніх променевих ускладнень у хворих на рак шийки матки у 20,2; 7,0; 2,3; 1,8 та 1,6 рази відповідно.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Це дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» «Визначення факторів прогнозу та індивідуалізація комплексного лікування пізніх променевих ускладнень» (номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН. 03.19, термін виконання: 2019-2021 рр.). Фінансування за рахунок державного бюджету України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гладких Ф. В., Кулініч Г. В. Оцінка факторів ризику відтермінованої радіаційної токсичності за комбінованого хірургічного та променевого лікування

хворих на рак шийки матки. *Укр. мед. часопис*. 2019. Т. 2 № 5 (133). С. 18-22.
DOI: <http://dx.doi.org/10.32471/umj.1680-3051.133.162492>

2. Гордиенко В. П., Миргородская В. В., Камышова Н. Б., Мажарова О. А. Сравнительная оценка модификаций различных методов лучевой терапии у больных раком шейки матки. *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2018. № 68. С. 73-78. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5b19c33f130df2.96474520
3. Иванкова В. С., Нестеренко Т. М., Барановська Л. М., Хруленко Т. В. Лікування і профілактика променевих ускладнень при радіотерапії раку шийки матки. *Променева діагностика, променева терапія*. 2016. № 1. С. 60-64.
4. Матилевич О. П. Хирургическое, комбинированное и комплексное лечение рака шейки матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Минск, 2019. 52 с.
5. Онкология: нац. руководство / ред. В. И. Чичасов, М. И. Давыдов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 576 с.
6. Отдаленные осложнения лучевой терапии у больных со злокачественными новообразованиями / И. А. Крячок, и др. *Клин. онкология*. – 2017. № 4. С. 59-62.
URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/klinonk_2017_4_13
7. Парій В. Д., Гришук С. М., Кукіна Г. О. Підходи до оцінки медичних технологій на прикладі визначення економічної доцільності профілактики раку шийки матки в Україні шляхом вакцинації від папіломавірусної інфекції. *Україна. Здоров'я нації*. 2019. Т. 54, № 1. С. 100-108.

8. Пасов В. В., Курпешева А. К. Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии. Основы лучевой диагностики и терапии: нац. руководство / гл. ред. С. К. Терновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 962-990.
9. Рак в Україні, 2017-2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / ред. О. О. Колеснік. Київ, 2019. 101 с.
10. Статистический анализ таблиц 2×2 в диагностических исследованиях / А. В. Тишков и др. Санкт-Петербург: Издательство СПбГМУ, 2013. 20 с.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Дисплазія шийки матки. Рак шийки матки: наказ МОЗ України від 2 квітня 2014 р. № 236. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2014. Т. 80, № 5. С. 36-46.
12. Fuccio L., Guido A., Andreyev H.. Management of intestinal complications in patients with pelvic radiation disease. *Clin. Gastroenterology and Hepatology*. 2012. Vol. 12, N 10. P. 1326-34.
13. Yarnold J., Vozenin M.-C. Brotons Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiotherapy and Oncology*. 2010. No. 97. P. 149-161. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.002>
14. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.* 2015. Vol. 65. P. 5-6. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21254>
15. Zar J. H. Biostatistical analysis (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014. 960 p.

REFERENCES

1. Hladkykh FV, Kulinich HV. [Assessment of risk factors for delayed radiation toxicity in the combined surgical and radiation treatment in patients with cervical cancer]. *Ukrainian Medical Journal*. 2019;5(133/2):18–22. Ukrainian.
doi: <http://dx.doi.org/10.32471/umj.1680-3051.133.162492>
2. Gordienko VP, Mirgorodskaya VV, Kamyshova NB, Mazharova OA. [A comparative assessment of the modifications of various methods of radiation therapy in patients with cervical cancer]. *Bulletin of Physiology and Respiratory Pathology*. 2018;68:73-78. Russian.
doi: https://doi.org/10.12737/article_5b19c33f130df2.96474520
3. Ivankova VS, Nesterenko TM, Baranovska LM., Khrulenko TV. [Treatment and prevention of radiation complications in radiotherapy of cervical cancer]. *Promeneva diahnostyka, promeneva terapiia*. 2016;1:60-64. Ukrainian.
4. Matylevich OP. [Surgical, combined and complex treatment of cervical cancer]. *Minsk*. 2019;52. Russian.
5. Chichasova VI, Davydova MI. [Oncology: national leadership]. *Moskva*. 2014;576. Russian.
6. Kryachok IA, Ul'yanchenko EO, Kadnikova TV, Titorenko IB, Aleksik EM, Martynchik AV, Filonenko ES, Kushchevoy EV, Novosad OI, Skripets TV. [Long-term complications of radiation therapy in patients with malignant neoplasms]. *Klinicheskaya onkologiya*. 2017; 4:59-62. Russian.
7. Parii VD, Hryshchuk SM, Kukina HO. [Approaches to the evaluation of medical technologies as an example of determining the economic feasibility of prevention of cervical cancer in Ukraine by vaccination against papillomavirus infection]. *Ukraina. Zdorovia natsii*. 2019;1(54):100–108. Ukrainian.
8. Pasov VV, Kurpesheva AK. [The basics of radiation diagnosis and therapy: national guidelines. Complications and damage to organs and tissues during radiation therapy]. *Moskva*. 2012; 962-990. Russian.
9. Kolesnik OO. *Rak v Ukraini, 2017-2018*. [Cancer in Ukraine, 2017-2018. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity]. *Kyiv*. 2019;101. Ukrainian.
10. Tishkov AV, Khromov-Borisov NN, Komashnya AV, Marchenkova FYu, Semenova EM, Eyubova NI, Delakova EA, Bykhova AV. [Statistical analysis of 2 × 2 tables in diagnostic studies]. 2013;20. Russian.
11. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care. Dysplasia of the cervix. Cervical cancer. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 2, 2014 No. 236]. *Medical aspects of women's health*. 2014;5(80):36-46. Ukrainian.
12. Fuccio L, Guido A, Andreyev HJ. Management of intestinal complications in patients with pelvic radiation

disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(12):1326-34.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.07.017>

13. Yarnold J, Vozenin Brotons M-C. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;97:149-161.

doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.09.002>

14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2015*. *CA Cancer J. Clin.* 2015;6:5-6.

doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21254>

15. Zar JH. *Biostatistical analysis* (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014;960.

Стаття надійшла до редакції
03.09.2019

